

# Vaikų gripas – 2009 metų pamokos

Laimutė Vaidelienė, Dovilė Grinkevičiūtė

LSMU MA Vaikų ligų klinika

**Reikšminiai žodžiai:** pandeminis gripas, H1N1, vaikai, epidemiologija, klinika, gydymas.

**Santrauka.** 2009 m. pasaulyje paplitęs gripo H1N1 virusas kol kas nepadarė tiek žalos, kiek buvo tikėtasi. Pandemija prasidėjo stiprios ekonomikos šalyse, gripas nebuvo toks pavojingas vyresnio amžiaus žmonėms kaip 1918 metais – jau buvo susiformavęs imunitetas, antivirusiniai vaistai veikė, ir dauguma sirgusiųjų patyrė ne itin stiprius simptomus. Vis dėlto 214-oje pasaulio šalių užregistruota 1 483 520 gripo atvejų ir laboratorijoje patvirtinti 18 036 mirties nuo pandemio gripo atvejai.

Lietuvoje nuo 2009 m. spalio iki 2010 m. kovo mėnesio gripu persirgo 59 tūkst. suaugusiųjų ir vaikų, laboratorijoje patvirtinta 810 susirgimų A(H1N1) gripu, užregistruoti 23 mirties atvejai.

Kauno medicinos universiteto klinikose (KMUK) ir Kauno 2-ojoje klinikinėje ligoninėje 2009-11-06–12-22 nuo klinikinių gripo simptomų gydyti 545 vaikai. 16 vaikų gydyti intensyviosios terapijos skyriuje, 6 vaikai mirė nuo įtariamo gripo ar jo komplikacijų, laboratorijoje H1N1 virusas patvirtintas dviem iš jų. Klinikiniai Kaune gydytų vaikų gripo simptomai beveik nesiskyrė nuo PSO skelbiamų simptomų: karščiavimas buvo 99,45 proc. atvejų, kosulys – 80,37 proc., sloga – 45,32 proc., galvos skausmas – 26,97 proc., gerklės skausmas – 18,17 proc. atvejų. 2009 m. H1N1 gripui būdingas vėmimas pasireiškė 25,32 proc., viduriavimas – 8,81 proc. ligoninėse gydytų vaikų. 18,7 proc. vaikų buvo citopenijos požymių: leukocitopenija – 11,7 proc., granulocitopenija – 9,1 proc., trombocitopenija – 12,5 proc. vaikų. Šiems vaikams, palyginti su citopenijos neturėjusiais, dažniau nustatyta bakterinė infekcija: 11,1 proc., palyginti su 1,9 proc. ( $\chi^2 = 16,4$ ;  $p < 0,05$ ). Gripas komplikavosi pneumonija 134 (24,59 proc.) stacionare gydytiems vaikams.

Sergant gripu, galimos sunkios komplikacijos, kurios dažniausiai pasireiškia kvėpavimo sistemoje ir sukelia kvėpavimo nepakankamumą, šoką bei mirtį. Todėl didelės rizikos pacientams pagal 2010 m. vasario mėn. atnaujintas PSO gripo gydymo rekomendacijas gydymas turi būti skiriamas nedelsiant. Geriamasis oseltamiviras ir inhaliuojamasis zanamiviras yra patvirtinti vaikų gripo gydymui ir profilaktikai. Per 48 val. nuo ligos pradžios pradėti skirti antivirusiniai vaistai sumažina ligos sunkumą ir trukmę. Šių metų patirtis rodo, kad ir vėliau pradėtas antivirusinis gydymas gali būti naudingas. KMUK ir Kauno 2-ojoje KL oseltamiviru buvo gydyti 225 vaikai (41,3 proc.). Vaikams, kurių gripas komplikavosi bakterine infekcija, antibakterinis gydymas yra būtinas ir gali būti gyvybiškai svarbus. 249 (53,9 proc.) Kauno stacionaruose gydytiems vaikams skirta antibiotikų.

Vakcinacijos reikšmė apsisaugoti nuo sezoninio ar pandemio gripo yra neabejotina. Tačiau iš KMUK ir Kauno 2-ojoje KL gydytų vaikų tik 6 (1,1 proc.) buvo skiepyti nuo sezoninio gripo. Ekspertai teigia, kad tikėtina antra pandemio gripo banga. Tokiu atveju vakcinacijos klausimas taip pat išlieka aktualus.

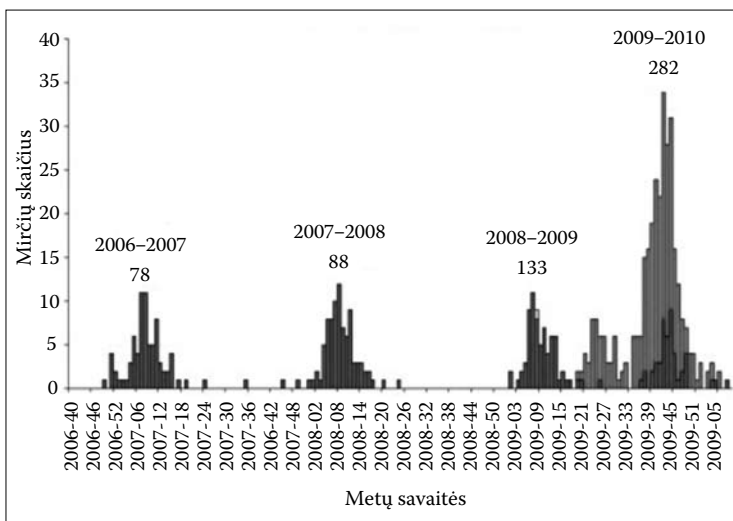
Gripo virusai yra vieni iš svarbiausių ūminių kvėpavimo takų ligų sukėlėjų. Pasaulyje kasmet gripu susergera milijonai žmonių ir kasmet registruojama mirties nuo gripo ar jo komplikacijų atvejų. JAV tyrėjų duomenimis, vidutinis su gripu susijusių mirties atvejų skaičius čia 1979–2001 metais buvo 41 400 (95 proc. PI 27100–55700) [1]. Didžiausias mirtingumas nustatytas sergant A(H3N2) gripu, mažesnis – B gripu, trečioje vietoje – A(H1N1) gripas [2].

Nors daugiausia mirčių registruota vyresnių nei 65 metų žmonių grupėje, gripo virusas aprašomas ir kaip svarbus vaikų kvėpavimo takų patogenas, sąlygojantis didelį kūdikių ir mažų vaikų sergamumą bei dažną hospitalizavimą.

Pirmą kartą gripas paminėtas dar prieš mūsų erą, Hipokrato laikais, tačiau pirmoji žinoma epidemija registruota tik 18 amžiuje. Praėjusiame šimtetyje siautėjo keturios didelės gripo epidemijos, iš kurių di-

**1 lentelė.** PSO 2010 m. gegužės mėnesį paskelbti su A(H1N1) gripu susijusių mirčių duomenys kai kuriose šalyse

Valstybė	Mirčių skaičius	Mirtys / mln. gyv.	Valstybė	Mirčių skaičius	Mirtys / mln. gyv.
JAV	10 837	35,28	Estija	16	9,7
Latvija	34	13,73	Prancūzija	307	4,72
Kanada	429	12,65	Ukraina	96	4,62
Vengrija	119	11,86	Lenkija	175	4,51
JK	412	6,68	Vokietija	226	2,75
Norvegija	29	6,0	Baltarusija	7	2,07
Lietuva	23	5,37	Austrija	5	0,6



**1 pav.** Vaikų mirties nuo gripo atvejų pasiskirstymas JAV 2006–2009 m.

džiausia – 1918-ųjų metų. Ispaniškasis gripas (H1N1) – pirmoji pasaulinė pandemija, kai gripu persirgo 0,5 mlrd. žmonių, o mirė mažiausiai 21 mln. žmonių (galbūt net 50–100 mln.), daugiausia jauni sveiki suaugusieji, du trečdaliai jų mirė keturių mėnesių laikotarpiu [12, 13]. Sezoninio gripo epidemijos metu dažniausiai miršta kūdikiai (< 6 mėn.) ir pagyvenę žmonės (> 65 m). Kodėl per 1918 m. pandemiją užsikrėtė jauni žmonės, nėra visiškai aišku [3]. Manoma, kad tai susiję su labai stipriu jaunų žmonių imuninės sistemos atsaku į nežinomą virusą, o tai sąlygojo labai stiprų uždegimą pažeistose vietose, dažniausiai kvėpavimo takuose.

Biologinės gripo viruso savybės sudaro sąlygas naujoms jo padermėms atsirasti ir patekti į žmonių populiaciją. Paprastai paukščių ir gyvūnų virusai mutuoja taip, kad gali užkrėsti žmogų. Kiaulių gripo virusas H1N1, sukeltantis kiaulėms kvėpavimo takų simptomus ir karščiavimą, išskirtas 1931 metais [14]. Jis panašus, bet ne identiškas ispaniškajam. Pavienių kiaulių gripo, kuriuo susirgo žmonės, atvejų užfiksuota JAV 1970 m. Trejopas antigeninis persigrupavimas, kai virusas įgijo žmogaus, kiaulių ir paukščių A gripo genetinių savybių, nustatytas JAV 1998 m. 2005–2009 metais šios atmainos gripu JAV sirgo 12 pacientų [5, 15]. 2009 metų balandžio 15–17 d. šis virusas nustatytas dviem vaikams iš Kalifornijos [4]. Nė vienas iš vaikų neturėjo kontakto su kiaulėmis [4, 5, 6, 7].

Labai greitai jis buvo identifikuotas Meksikoje, Ka-

nadoje ir kitose šalyse. Dėl spartaus viruso plitimo PSO 2009 metų birželio mėnesį paskelbė pirmąją nuo 1968 metų gripo pandemiją [8]. Šiuo gripu, kaip ir 1918-aisiais, dažniausiai sirgo jaunesni nei 65 metų žmonės (amžiaus vidurkis – 5–24 m.), iš kurių beveik pusė – vaikai iki 18 metų [3, 9, 10]. Nors šio viruso virulentiškumas nedidelis, o infekcijos eiga palyginti nesunki, nėra žinoma, ar šis kliniškinis fenotipas išliks ir per ateinančią gripo sezoną.

## EPIDEMIOLOGINIAI DUOMENYS

Nuo A(H1N1) gripo pandemijos pradžios iki 2010 gegužės mėn., PSO duomenimis, 214-oje pasaulio šalių užregistruota 1 483 520 gripo atvejų. Statistika labai netiksli, nes registruojami tik laboratoriskai patvirtinti H1N1 gripo atvejai. Mirčių nuo pandeminio gripo taip pat registruota visose pasaulio šalyse. Nors kai kuriuose dokumentuose minima, kad pasaulyje nuo šio gripo galėjo mirti 25 174 žmonės, oficialiai PSO tinklalapyje skelbiama, kad iki 2010 metų gegužės 9 d. laboratorijoje patvirtinti 18 036 mirties nuo pandeminio gripo atvejai (1 lentelė) [16], iš jų 4 638 – Europos valstybėse.

PSO dokumentuose pažymima, kad, kaip ir 1918 metais, H1N1 virusas visais atžvilgiais labiau paveikė jaunesnius žmones: jie dažniau sirgo, dažniau buvo hospitalizuojami, jiems dažniau prireikdavo gydymo intensyviosios terapijos skyriuje, daugiau jų mirė [18].

Nepavyko rasti pasaulinių vaikų mirštamumo nuo H1N1 gripo duomenų. JAV ligų kontrolės centras (angl. *Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) skelbia, kad nuo 2009 balandžio iki 2010 gegužės mėn. užregistruoti 282 laboratorijoje patvirtinti vaikų iki 18 metų su A(H1N1) gripu susiję mirties atvejai (1 pav.). Du trečdaliai mirusių vaikų buvo vyresni nei 5 metų [17]. Palyginti su pastarųjų 5 gripo sezonų vaikų mirtingumu, 2009–2010 m. jis padidėjo 4 kartus.

JAV duomenimis, gripo pandemijos laikotarpiu daugiausia buvo hospitalizuojami vaikai, tačiau mirtingumas šioje amžiaus grupėje buvo mažiausias (2, 3 lentelės).

## VAIKŲ H1N1 GRIPŲ KLINIKINIAI YPATUMAI

2009 metų gripo pandemijos metu sirgusiems vaikams dažniausiai pasireiškė tipiški gripo simptomai: karščiavimas, kosulys, gerklės ir raumenų skausmai [5, 6, 9, 15]. Daug daugiau vaikų nei suaugusiųjų vėmė ir viduriavo [5]. Neurologinės komplikacijos buvo retos. Teksase keturiems vaikams pasireiškė gripo simptomai, lydimi traukulių ar psichikos būklės pokyčių [31].

Aprašoma daug nedidelių imčių vaikų gripo tyrimų, vertinusių kliniškes H1N1 charakteristikas. Koliou su bendraautorais aprašė pirmuosius vaikų gripo atvejus JAV ir nurodė, kad tipiški kliniškiniai simptomai buvo karščiavimas (98 proc.), kosulys (96 proc.), rinorėja (79 proc.), gerklės skausmas (73 proc.), bendras silpnumas (68 proc.) ir galvos skausmas (57 proc.). Rečiau pasitaikė vėmimas, viduriavimas, konjunktyvitas ir artralgija.

Hackett su bendraautorais aprašė Birminghame (JK) hospitalizuotų 78 vaikų kliniškinis simptomus ir, be dažniausiai pasitaikančių (karščiavimo, kosulio ir rinorėjos),

paminėjo vėmimą su krauju, ausies ir krūtinės skausmus, šviesos baimę, krupą, celiulitą, apnėjos epizodus bei kitas gyvybei grėsmingas būkles [28]. Jų duomenimis, 15,8 proc. vaikų išsivystė bakterinės komplikacijos ir 8 proc. buvo gydyti intensyviosios terapijos skyriuje.

Lister su kolegomis apibendrinio keturiuose JK intensyviosios terapijos skyriuose gydytų 13 vaikų duomenis [29]. Vidutinis jų amžius buvo 9 metai, 5 iš jų – mirė. Dauguma šių vaikų turėjo lėtinę plaučių patologiją ar imunodeficitą. Aštuoniems išsivystė šokas, tačiau tik vienam jis buvo sepsinis. Kita studija nagrinėjo 36 vaikų, mirusių JAV nuo gripo ar jo komplikacijų, ligos eigos ypatumus [30]. Vaikų mirtys sudarė 7,5 proc. visų mirčių (n = 4 77). Tik 7 (19 proc.) mirę vaikai buvo jaunesni nei 5 metų amžiaus. 67 proc. mirusių vaikų sirgo viena ar keliomis lėtinėmis ligomis (dažniausiai astma) ar turėjo gretutinę patologiją (dažniausiai psichomotorinės raidos sutrikimų). 43 proc. mirusių vaikų gripą komplikavo bakterinė infekcija.

Dažniausiai aprašomi A(H1N1) gripo sukelti specifiniai laboratoriniai pokyčiai vaikams yra leukopenija (ypač limfopenija) ir trombocitopenija [6, 9]. Taip pat buvo nustatomas didelis laktatdehidrogenazės ir kreatinkinazės kiekis kraujo serume. Tipiškesni krūtinės ląstos rentgeniniai pokyčiai – abipusė infiltracija ar skiltinė pneumonija [9]. Dažnai aprašomi ir teigiami bakteriologiniai pasėliai A(H1N1) gripu sergantiems vaikams. Dažniausiai išskirti *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ir *Streptococcus pyogenes* [30, 32].

Apibendrinusi naujausius duomenis apie A(H1N1), PSO nurodo pagrindinius pandemio gripo klinikinius požymius vaikams mažėjančio dažnumo seka:

- padidėjusi temperatūra (iki 39–40° C);
- gerklės ir galvos skausmas;
- sloga;
- kosulys;
- vėmimas;
- viduriavimas;
- nuovargis, raumenų skausmas;
- apetito stoka.
- Virusas pažeidžia gleivines ir vietinį imunitetą, dėl to gali lengvai patekti bakterinė infekcija. Gripas gali komplikotis virusiniu pneumonitu ar bakterine pneumonija, otitu, sinusitu, limfadenitu, retai meningitu, perikarditu, miokarditu.
- Gripas gali pabloginti kitų lėtinių ligų eigą.

Akcentuojama, kad dėl imuniteto prieš H1N1 neturėjimo ir dėl didesnės užsikrėtimo tikimybės (nes lanko kolektyvus) maži vaikai priskiriami rizikos grupei susirgti gripu ir išsivystyti komplikacijoms. Nurodoma, kad jaunesniems vaikams gripo eiga gali būti netipinė ir pasireikšti bendrais virusinei infekcijai būdingais požymiais: krupu, bronchitu, pilvo skausmu, vėmimu ar diarėja. Kūdikių gripas gali būti sunkiai atpažįstamas, simptomai nespecifiški ir panašūs į bakterinės infekcijos. Vaikams iki 6 mėn. gripas gali pasireikšti mieguistumu, karščiavimu, blogu apetitu ir prastos mikrocirkuliacijos simptomais (blyškumas, marmuruotumas, šaltos galūnės, kt.). Dažniausia H1N1 gripo komplikacija – virusinė ir bakterinė pneumonija (pavojingiausias bak-

**2 lentelė.** Su A(H1N1) gripu susijęs hospitalizavimas įvairiose amžiaus grupėse JAV

Gyventojų amžius	Hospitalizacijų sk. / 10 tūkst. gyv.
Iki 4 metų	7,3
5–17 metų	2,9
> 65 metų	1,1

**3 lentelė.** Su gripu A (H1N1) susijusių mirčių pasiskirstymas įvairiose amžiaus grupėse JAV

Gyventojų amžius	Procentinė dalis nuo visų mirusiųjų
Iki 4 metų	2 proc.
5–24 metų	16 proc.
25–49 metų	41 proc.

terinis sukėlėjas – *Staphylococcus aureus*).

Jau minėjome, kad pandeminiu gripu dažniau serga vyresni vaikai. Tačiau reikia turėti omenyje, kad populiacijoje cirkuliuoja ir sezoninis gripas, kurio komplikacijos daugiausia pasireiškia vaikams iki 5 metų amžiaus, rizika itin didelė vaikams iki 2 m.

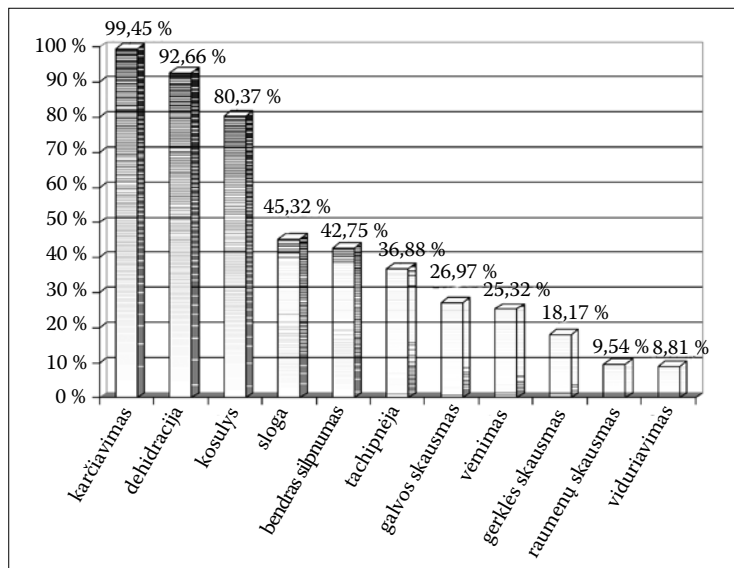
Pagal 2009 metų sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-536 patvirtintą sezoninio gripo diagnostikos, gydymo ir profilaktikos antivirusiniais vaistais metodiką, vaikai iki 5 metų amžiaus priklauso komplikuoatų gripo formų rizikos grupei.

## LIETUVOS VAIKŲ, SIRGUSIŲ PANDEMINIU GRIPU, DUOMENŲ ANALIZĖ

2009 metų gripo pandemijos Lietuvoje apibendrintą analizę pateikė 2010-04-14 Vilniuje vykusio Nacionalinio gripo forumo dalyviai [19]. Jų teigimu, situacija pasaulyje bei Europoje galėjo būti ir daug blogesnė:

- laimei, gripas prasidėjo stiprios ekonomikos šalyse, ir tai lėmė greitą informacijos sklaidą, ankstyvą ligos diagnozavimą;
- palyginti su 1918 m. gripu, šis gripas nebuvo toks pavojingas vyresnio amžiaus žmonėms – pastarieji jau turėjo imunitetą;
- virusiniai vaistai veikė;
- daugelis susirgusiųjų jautė ne itin stiprius simptomus, nors, buvo ir išskirtinių mirties atvejų, kai žmonės mirė per 48 valandas nuo pirmųjų simptomų atsiradimo.

Vis dėlto pabrėžiama, kad 2009–2010 m. gripo sezono pradžia buvo neįprasta, nes gripo epidemija visoje Lietuvoje paskelbta gerokai anksčiau nei įprasta – 2009 m. lapkričio 24 d. Nuo 2009 m. spalio iki 2010 m. kovo mėnesio Lietuvoje gripu persirgo 59 tūkst. suaugusiųjų ir vaikų, tuo tarpu 2007–2008 m. – 18 tūkst., o 2008–2009 m. – tik 7 tūkst. gyventojų. Manoma, kad besimptomė gripo forma galėjo persirgti dar apie 30 proc., t. y. 90 tūkst. Lietuvos gyventojų. Lietuvoje nuo 2009 m. birželio iki 2010 m. balandžio mėn. patvirtinta 810 susirgimų A(H1N1) gripu. Per tą laikotarpį užregistruoti 23 mirties atvejai, dauguma jų – nuo ligos komplikacijų.



2 pav. Kauno ligoninėse gydytų vaikų klinikinių gripo simptomų pasiskirstymas

Nacionaliniame gripo forume pateikti ir kai kurie Lietuvos vaikų sergamumo gripu duomenys. Doc. Virginija Žilinskaitė pristatė Vilniaus apskrities duomenis, Vilniaus universiteto vaikų ligoninėje per didžiausią pandemio gripo protrūkį Lietuvoje (45–51 metų savaitę) buvo hospitalizuoti 432 gripu sergantys vaikai: 15 proc. iš jų buvo kūdikiai, 76 proc. – vaikai nuo 1 iki 15 metų ir 9 proc. – 15–18 metų amžiaus jaunuoliai. 39 hospitalizuotiems vaikams reikėjo intensyviosios terapijos paslaugų, mirties atvejų nebuvo.

Docentė daro išvadą, kad gripo pandemijos metu daugiau vaikų susirgo, daugiau jų reikėjo hospitalizuoti, tačiau mirčių skaičius šioje amžiaus grupėje buvo mažesnis nei suaugusiųjų.

KMU Vaikų ligų klinikoje, vadovaujant doc. R. Kėvalui, taip pat atlikta gripu sirgusių pacientų analizė. KMUK ir Kauno 2-ojoje KL 2009-11-06–12-22 laikotarpiu nuo klinikinių gripo simptomų gydyti 545 vaikai. Jų amžiaus vidurkis –  $7 \pm 0,2$  m., vidutinė gydymo stacionare trukmė –  $4,94 \pm 0,1$  d. Intensyviosios terapijos skyriuje gydyta 16 vaikų. Nuo įtariamo gripo ar jo komplikacijų mirė 6 vaikai. Tačiau tik vienam iš jų patvirtintas pandeminis H1N1 gripas. Dar vienam pacientui laboratoriskai patvirtintas sezoninis gripas, kitiems 4 vaikams gripas diagnozuotas tik kliniškai.

Kauno ligoninėse gydytų vaikų klinikinių gripo simptomų pasiskirstymas pateiktas 2 paveiksle. Jų dažnumas atitinka PSO duomenis.

Išanalizavus 545 gripu sirgusių Kauno ligoninėse gydytų vaikų laboratorinius tyrimus, nustatyta, kad beveik penktadaliui (18,7 proc.) buvo citopenijos požymių:

- Leukocitopenija ( $< 4 \times 10^9/l$ ) nustatyta 63 vaikams (11,5 proc.);
- Granulocitopenija ( $< 1,5 \times 10^9/l$ ) – 47 vaikams (8,6 proc.);
- Trombocitopenija ( $< 150 \times 10^9/l$ ) – 67 (12,3 proc.);
- Leukocitopenija patikimai dažniau nustatyta vyresniems vaikams –  $10,1 \pm 0,7$  m. amžiaus, palyginti su  $6,8 \pm 0,2$  metų vaikais, kuriems šių požymių nebuvo ( $p > 0,05$ );

- Šiems vaikams dažniau pasireiškė ir bakterinė infekcija: 11,1 proc., palyginti su 1,9 proc. ( $\chi^2 = 16,4$ ;  $p < 0,05$ );
- Gripas komplikavosi pneumonija 134 (24,59 proc.) stacionare gydytiems vaikams. Kitos komplikacijos: sinusitas, otitas, limfadenitas, paratonzilinis abscesas, sepsis, sepsinis šokas.

20 proc. stacionare gydytų vaikų atlikti pasėliai patogeniniams mikroorganizmams nustatyti – 124 kraujo, nosiaryklės sekreto, tonzilių, trachėjos sekreto, šlapimo, išmatų, likvoro pasėliai. Patogeniniai mikroorganizmai identifikuoti 14-oje pasėlių. Skrepliuose ir trachėjos sekrete dažniausiai nustatyta *Staphylococcus aureus* (3 atvejai) ir *Streptococcus pneumoniae* (2 atvejai), po 1 atvejį – *Streptococcus pyogenes*, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*. Šie rezultatai taip pat patvirtina pasaulyje atliktų tyrimų rezultatus ir PSO rekomendacijas.

Antivirusinis gydymas oseltamiviru buvo paskirtas 41,3 proc. ( $n = 225$ ) Kauno stacionaruose gydytų vaikų: KMU Vaikų ligų klinikoje – 83,41 proc. ( $n = 123$ ), Kauno 2-ojoje KL – 25,8 proc. ( $n = 103$ ). Antibakterinis gydymas skirtas 249 (53,9 proc.) stacionare gydytų vaikų.

Pandemijos protrūkio metu H1N1 gripo viruso vakcinos Lietuvoje dar nebuvo, tačiau ir nuo sezoninio gripo skiepyti tebuvo tik 6 (1,1 proc.) stacionare gydyti vaikai.

## VAIKŲ GYDYMO YPATUMAI

Sezoninio gripo gydymui ir profilaktikai tradiciškai vartoti rimantadinas, amantadinas pasirodė esą neefektyvūs pandemio gripo metu. Pasaulio mastu paimtų daugiau nei 10 tūkst. klinikinių mėginių tyrimai parodė, kad A(H1N1) gripo virusas jautrus neuraminidazių inhibitoriams oseltamivirui ir zanamivirui [23]. Tačiau 2009 spalio 9 d. paskelbta apie pirmuosius viruso atsparumo oseltamivirui atvejus [23, 24]. Visi šie virusai turėjo tą pačią H275Y mutaciją, kuri sąlygoja atsparumą oseltamivirui, bet ne zanamivirui.

Geriamasis oseltamiviras ir inhaliuojamasis zanamiviras yra patvirtinti vaikų gripo (tiek sezoninio, tiek ir pandemio) gydymui ir profilaktikai. Antivirusiniai vaistai mažina ligos sunkumą ir trukmę, tačiau efektyviausiai veikia, kai jų skiriama ligos pradžioje – geriausiai per 48 valandas. Nepaisant to, šių metų patirtis ir ypač sunkių gripo atvejų gydymo rezultatai rodo, kad ir vėliau pradėtas antivirusinis gydymas gali būti naudingas. Taigi 2010 metų vasario mėn. peržiūrėtos PSO pandemio A(H1N1) gripo ir kitų gripo virusų gydymo rekomendacijos skelbia, kad ir vėliau nei per 48 val. hospitalizuotiems ligoniams, kuriems kliniškai įtariamas ar laboratoriskai patvirtintas pandemio gripas, rekomenduojamas antivirusinis gydymas [20].

Pandemio gripo virusas nustatomas paėmus mėginį iš nosiaryklės ir jį ištyrus. Mėginį geriausia paimti 4–5 ligos dieną, kada ligonis labiausiai skleidžia virusą. Gydymas turi būti skiriamas nesulaukus laboratorinio gripo diagnozės patvirtinimo, nes tai gali užtrukti, arba greito testo atsakymas gali būti klaidingai neigiamas. Akcentuojama, kad pavėlavus skirti gydymą gali padidėti sunkios būklės, būtinybės taikyti intensyviąją terapiją ir mirties rizika [25].

2010 m. vasario mėn. atnaujintose PSO gripo gydymo rekomendacijose nustatytos pacientų rizikos grupės, kuriems, įtariant gripą, nedelsiant turi būti skirtas antivirusinis gydymas (4 lentelė) [20].

Nustatytos ir pacientų, kuriems įtariamas gripas, kategorijos bei rekomenduojamas veiksnių planas (5 lentelė).

PSO rekomendacijose taip pat nurodomi sunkios eigos gripo ar greito progresavimo simptomai, kuriems esant pacientas turi būti nedelsiant hospitalizuojamas ir pradėtas gydyti antivirusiniais vaistais. Tai turi būti atliekama, kai mažesnė nei 38° C temperatūra lydi:

- dispnėja ar pasunkėjęs kvėpavimas;
- hipoksija ( $SpO_2 \leq 92$  proc.) tiekiant  $O_2$ ;
- tachipnėja;
- arterinė hipotenzija;
- tachikardija;
- susijaudinimas ar mieguistumas;
- sunki dehidratacija (> 10 proc. kūno masės, silpni periferiniai pulsai, blogas odos turgoras, neišmatuojamas AKS, pailgėjęs KPS);
- pokyčiai krūtinės ląstos rentgenogramoje (infiltraciniai pokyčiai);
- pakartotinė karščiavimo banga;
- pacientas iš prastos socialinės aplinkos.

Naujose PSO pandemio gripo gydymo rekomendacijose pateikiama nekomplikuotos ir komplikuotos eigos gripo gydymo taktika [20]. Atkreipiamas dėmesys, kad naujagimiai ir kūdikiai iki 2 metų amžiaus taip pat gali būti gydomi antivirusiniais preparatais (6, 7 lentelės).

7 lentelėje pateiktos gydymo oseltamiviru rekomendacijos skirtos visiems vaikams ir kūdikiams. Mažų vaikų gripui gydyti rekomenduojama oseltamiviro suspensija. Jei jos nėra, galima skirti kapsulių. Kapsulė gali būti atidaryta ir prieš pat vartojimą turinys praskiestas saldžiu skysčiu ar įdėtas į minkštos konsistencijos maistą. Reikia žinoti, kad mažiems vaikams skiriant kapsules galima tikėtis daugiau nepageidaujamų reiškinių (dažniausiai – vėmimo) [16, 20].

Nors dažniausiai rekomenduojamas 5 dienų oseltamiviro kursas, sunkių būklių atveju vyresniems vaikams ir suaugusiesiems gali būti skiriama padidinta dozė (iki 150 mg 2 k./d. suaugusiesiems) ilgesniais (10 dienų) kursais [22].

Duomenų apie vaikų gydymą į veną švirkščiamu zanamiviru ir peramiviru nepakanka. Inhaliuojamųjų miltelių pavidalo zanamiviro gali būti skiriama vaikams nuo 5 m. amžiaus. Zanamiviras turi laktozės ir negali būti įkvėpiamas per nebulaizerį. Plataus spektro antivirusinis vaistas aerosolinis ribavirinas, vartojamas per nebulaizerį, gali būti skiriamas suaugusiesiems, sergantiems A ir B gripu. Vaikų gripui gydyti šis preparatas nepatvirtintas.

Simptominis vaikų gripo gydymas apima bendrąsias karščiavimo bei dehidratacijos ir hipoksijos korekcijos priemones:

- Antipiretikai (paracetamolis, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, pvz., ibuprofenas).
- Adekvati rehidratacija geriamaisiais ir į veną leidžiamais tirpalais.
- Deguonies terapija (nosies kaniulės, kaukė, kaukė su rezervuaru, intubacija, ventilacija).
- Profilaktika antibiotikais nerekomenduojama.

#### 4 lentelė. PSO nustatytos pacientų gripo rizikos grupės

- Kūdikiai ir vaikai, ypač iki 2 m. amžiaus
- Nėščios moterys
- Bet kokio amžiaus asmenys, sergantys lėtinėmis plaučių ligomis (astma, LOPL)
- Bet kokio amžiaus asmenys, sergantys lėtinėmis širdies ligomis (lėtinis širdies nepakankamumas)
- Asmenys, sergantys metabolinėmis ligomis (pvz., CD)
- Asmenys, sergantys lėtinėmis inkstų, kepenų, nervų sistemos ligomis (nervų-raumenų, psichomotorinės raidos sutrikimų, neįskaitant autizmo)
- Asmenys, kuriems nustatytos pirminės (ŽIV) ir antrinės imunosupresinės būklės, navikinės ligos, skiriamas imunosupresinis gydymas, diagnozuota hemoglobinopatija
- Vaikai iki 18 metų, kuriems taikomas ilgalaikis gydymas aspirinu
- Vyresni kaip 65 m. amžiaus asmenys

#### 5 lentelė. Pacientų, kuriems įtariamas gripas, kategorijos ir rekomenduojamas veiksnių planas pagal PSO

A kategorija	B kategorija	C kategorija
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neaukšta temperatūra ir kosulys ir/ar gerklės skausmas</li> <li>• Gali būti galvos ar viso kūno skausmai</li> <li>• Vėmimas, viduriavimas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febrilus karščiavimas ir labai ryškūs simptomai A kategorijos pacientams</li> <li>• Rizikos grupės pacientai:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• vaikai iki 5 m. amžiaus</li> <li>• sergantieji lėtinėmis ligomis ir imunosupresinės būklės pacientai</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jei greta A ir B kategorijoms būdingų požymių yra vienas ir daugiau iš šių simptomų:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• pasunkėjęs alsavimas, dusulys, krūtinės ląstos skausmas, kraujo atkosėjimas, pakitusi nagų spalva (melsvumas)</li> <li>• mieguistumas, sumažėjęs AKS</li> <li>• dirglumas, atsisakymas valgyti (mažiems vaikams)</li> <li>• paūmėjusi lėtinė liga</li> </ul> </li> </ul>

#### Veiksnių planas

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientai gali būti gydomi namuose, izoliuoti nuo kitų asmenų</li> <li>• Antivirusinių gydymų</li> <li>• Tyrimai gripo virusui verifikuoti (H1N1) nereikalingi</li> <li>• Pakartotinė gydytojo apžiūra per 24–48 val.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientai gali būti gydomi namuose, izoliuoti nuo kitų asmenų</li> <li>• Skiriama antivirusinių vaistų (oseltamiviro/zanamiviro) gydymas</li> <li>• Tyrimai gripo virusui verifikuoti (H1N1) nereikalingi</li> <li>• Pakartotinė gydytojo apžiūra per 24–48 val.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientai hospitalizuojami</li> <li>• Skiriama antivirusinių vaistų (oseltamiviro/zanamiviro) gydymas</li> <li>• Tyrimai gripo virusui verifikuoti (H1N1) nereikalingi.</li> </ul>
---	--	---

- Esant antrinei bakterinei infekcijai – antibakterinis gydymas, skiriamas pagal visuomenėje įgytos pneumonijos gydymo rekomendacijas ir pasėlių rezultatus.

Papildomos rekomendacijos [3, 20, 26]:

- Vaikų ir paauglių iki 18 m., sergančių patvirtintu ar kliniškai įtariamu gripu, negalima gydyti salicilatais (aspirinu) dėl Reye sindromo rizikos.
- Nerekomenduojama vaikams iki 4 m. amžiaus skirti dideles vaistų nuo peršalimo (sudėtinių preparatų, į kurių sudėtį įeina pseudofedrino) dozes, prieš tai nepasitarus su gydytoju [3].

**6 lentelė.** PSO rekomenduojamas pandeminio gripo gydymas

Pacientai	Pandeminis 2009 m. H1N1 ar sezoninis gripas	Žinomas ar įtariamas atsparumas oseltamivirui
<b>Nekomplikuota ligos eiga</b>		
Rizikos grupės pacientai	Kuo ankstyvesnis gydymas oseltamiviru ar zanamiviru	Kuo anksčiau pradėti gydymą zanamiviru
<b>Sunki ar progresuojanti ligos eiga</b>		
Visi pacientai (vaikai ir suaugusieji)	Kuo anksčiau pradėti gydymą oseltamiviru. Zanamivirą skirti tik nesant oseltamiviro	Kuo anksčiau pradėti gydymą zanamiviru
Imunosupresinės būklės pacientai	Kuo greičiau pradėti gydymą oseltamiviru. Spręsti dėl didesnių dozių ir ilgesnės gydymo trukmės	Kuo anksčiau pradėti gydymą zanamiviru

**7 lentelė.** PSO rekomenduojamas antivirusinių vaistų dozės kūdikiams ir vaikams

Vaistas	Amžiaus grupės (dienomis, mėnesiais)			
	> 14 d.	14 d.–3 mėn.	3–5 mėn.	6–11 mėn.
<b>Oseltamiviras (Tamiflu)</b>				
5 dienos	3 mg/kg/ dozei x 1 k./d.	12 mg x 2 k./d. (3 mg/kg/ dozei x 2 k./d.)	20 mg x 2 k./d. (3 mg/kg/ dozei x 2 k./d.)	25 mg x 2 k./d. (3 mg/kg/ dozei x 2 k./d.)
<b>Vaistas Amžiaus grupės (metais)</b>				
	1–5 m.	5–9 m.	10–12 m.	13–64 m.
<b>Oseltamiviras (Tamiflu)</b>				
5 dienos	≤ 15 kg – 30 mg x 2 k./d. > 15–23 kg – 45 mg x 2 k./d. > 23–40 kg – 60 mg x 2 k./d. > 40 kg – 75 mg x 2 k./d.			75 mg x 2 k./d.
<b>Zanamiviras (Relenza)</b>				
5 dienos	Nerekomenduojama	10 mg (2 inhaliacijos) x 2 k./d.	10 mg (2 inhaliacijos) x 2 k./d.	10 mg (2 inhaliacijos) x 2 k./d.

- Sunkaus gripo ir progresuojančio virusinio pneumonito atvejais esant respiracinio distreso simptomams ar kvėpavimo nepakankamumui rutiniškai sisteminiai gliukokortikoidai neskirtini, nebent yra kitų indikacijų.

**GRIPRO PROFILAKTIKA**

Pandeminio A(H1N1) gripo viruso vakcinos registruotos keliose šalyse: Australijoje, Kinijoje, JAV. Europos Sąjungoje po teigiamo Medicininių produktų, skirtų naudoti žmonėms, komiteto mokslinio įvertinimo Europos vaistų vertinimo agentūroje (EMA) užregistruotos trys pandeminio gripo vakcinos: „Focetria“ (gamintojas „Novartis“), „Pandemrix“ (gamintojas „GlaxoSmithKline“) ir „Celvapan“ (gamintojas „Baxter“). Šias gripo vakcinas leidžiama naudoti visose ES šalyse, Islandijoje, Lichtenšteine ir Norvegijoje. Vengrijoje užregistruota vietinių gamintojų

pagaminta pandeminio gripo vakcina „Omninvest“, kuria gali būti skiepijama tik Vengrijoje.

Pasaulyje jau išplatinta 350 mln. A(H1N1) gripo vakcinos dozių, Europoje – 58,2 mln. dozių. Europoje iš 53 PSO valstybių 40 skiepijo savo piliečius nuo pandeminio gripo, skiepijimo mastas – nuo 8 iki 70 proc. gyventojų [19].

Sprendimus, kokios gyventojų grupės bus skiepijamos pandeminio gripo vakcina, priima kiekviena šalis. JAV Atlanto ligų kontrolės centro ekspertai pirmiausia rekomenduoja skiepyti labiausiai pažeidžiamų grupių gyventojus: neščiąsias, asmenis, kurie augina vaikus iki 6 mėn. amžiaus ar gyvena kartu su jais, medicinos darbuotojus, vaikus nuo 6 mėn. amžiaus ir jaunos suaugusiuosius iki 24 m., taip pat bet kurio amžiaus asmenis, priskiriamus rizikos grupei gripo komplikacijoms išsivystyti (4 lentelė) [3, 27, 22].

Tiek sezoninio, tiek ir pandeminio gripo vakcinos gali būti dvejopos. Dažniau naudojamos negyvųjų gripo virusų vakcinos. Jos yra švirkščiamos į žastą. Mažiems vaikams šias vakcinas rekomenduojama švirkšti į šlaunį. Kitas vakcinų tipas – gyvųjų virusų vakcinos, kurios įpurškiamos į nosį [21, 22].

Negyvosiomis gripo vakcinomis negali būti skiepijami:

- asmenys, turėję anafilaksinių ar kitų gyvybei pavojingų alerginių reakcijų į bet kurį vakcinos komponentą;
- asmenys, patyrę kitokių sunkių nepageidaujamų reakcijų skiepijant gripo vakcina;
- asmenys, kuriems per 6 savaites po skiepijimo gripo vakcina išsivystė Guillain-Barre sindromas (ūminė autoimuninė poliradikuloneuropatija);
- vaikai iki 6 mėn. amžiaus (šiai amžiaus grupei negyvųjų vakcinų naudojimas nepatvirtintas);
- asmenys, vakcinacijos dieną sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia liga (karščiuojantys). Juos bus galima skiepyti, kai pasveiks.

PSO informaciniame 2009 m. pranešime skelbiama, kad, atsižvelgiant į skiepijimo apimtį, nors ir retai, bet gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, kurių neįmanoma prognozuoti net vykdant plačius klinikinius tyrimus. Kaip tikėtasi, dažniausios nepageidaujamos reakcijos – injekcijos vietos patinimas, paraudimas ar skausmas, paprastai netrukus praeinantis savaime. Kai kurie paskiepyti asmenys skundėsi karščiavimu, galvos skausmu, nuovargiu ir raumenų skausmu, bet tokie atvejai reti. Šie simptomai dingsta savaime, dažniausiai per 48 valandas. Be to, registruota įvairių alerginių reakcijų. Jų dažnumas nėra didesnis, nei tikėtasi. Labiausiai baiminamasi povakcininio Guillain-Barre sindromo. PSO skelbia, kad negavo nė vieno pranešimo apie paskiepyto asmens, kuriam pasireiškė Guillain-Barre sindromas, mirties atvejį. Visi pacientai pasveiko.

Visi mirties atvejai, apie kuriuos buvo pranešta, PSO kruopščiai tiriami. Nors kai kurie tyrimai dar nebaigti, atliktųjų rezultatai padėjo atmesti tikimybę, kad ligoniai mirė būtent nuo pandeminių skiepų. Pavyzdžiui, Kinijoje paskiepyta daugiau nei 11 mln. žmonių. Nacionalinės sveikatos apsaugos institucijos PSO pranešė apie 15 sunkaus nepageidaujamo poveikio atvejų ir du mirties atvejus. Ištyrus šiuos mirties atvejus bei įvertinus skrodimo rezultatus nustatyta, kad mirties priežastis buvo ne vakcina, bet ligonio sveikatos būklė.

Nė viena vakcina, taip pat ir pandemio gripo, neapsaugo nuo susirgimo 100 proc. Bet jos ženkliai sumažina riziką susirgti. Po paskiepėjimo imunitetas susidaro per 14 dienų. Tačiau pirmieji imuniniai procesai suaktyvinami jau per 2–3 dienas po vakcinos suleidimo [21, 22]. Užsikrėtusieji per 1–3 dienas po vakcinacijos, gali susirgti.

Suaugusiesiems ir vyresniems nei 10 metų vaikams ekspertai rekomenduoja vieną vakcinos dozę. Dar nepakanka studijų patvirtinti, kiek dozių turėtų būti skiriama imunosupresinės būklės pacientams. Vaikams nuo 6 mėn. iki 10 metų amžiaus taip pat rekomenduojama viena vakcinos dozė, tačiau ši rekomendacija gali būti pakeista atsižvelgiant į naujų studijų rezultatus [21].

## APIBENDRINIMAS

Nors daugeliu atvejų 2009 metų pandemio A(H1N1) gripo klinikinė eiga lengva, vis dėlto vaikams liga gali būti sunki, ypač mažiems ir lėtinėmis plaučių bei kitomis ligomis sergantiems pacientams. Daugeliui vaikų gripas pasireiškia tipiniais simptomais: karščiavimu, kosuliu, rinorėja ir gerklės skausmu. Vaikams būdingi ir virškinamojo trakto simptomai: vėmimas ir viduriavimas. Galimos sunkios gripo komplikacijos, dažniausiai pasireiškiančios kvėpavimo sistemoje ir sukeliančios kvėpavimo nepakankamumą, šoką ir mirtį. Sunkaus komplikuoto gripo gydymas turi būti intensyvus ir agresyvus. Anksti pradėtas gydymas neuraminidazės inhibitoriais (oseltamiviru) gali būti efektyvus. Vaikams, kuriems gripas komplikavosi bakterine infekcija, antibakterinis gydymas yra būtinas ir gali būti gyvybiškai svarbus.

Vakcinacijos reikšmė apsaugant nuo sezoninio ar pandemio gripo yra neabejotina. Nacionalinio gripo forumo metu ekspertai teigė, kad tikėtina ir antra pandemio gripo banga, taigi vakcinacijos klausimas tebėra aktualus.

## LITERATŪRA

- Jonathan Dushoff, Joshua B. Plotkin, Cecile Viboud, Lone Simonsen et al. Mortality due to Influenza in the United States—An Annualized Regression Approach Using Multiple-Cause Mortality Data; *American Journal of Epidemiology* 2006 163(2):181-187.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K., Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States; *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):179-86.
- Halasa Natasha B., Update on the 2009 pandemic influenza A H1N1 in children, *Current Opinion in Pediatrics*: February 2010, Vol. 22, Issue 1, p 83-87.
- Swine influenza A (H1N1) infection in two children: Southern California, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:400-402. This is the first description of two cases of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection.
- Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360:2605-2615.
- Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361:680-689.
- Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection: Mexico, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:467-470.
- World Health Organization. 10 October 2009; [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/4th\\_meeting\\_ihr/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/4th_meeting_ihr/en/index.html) 2009. [DG Statement following the meeting of the Emergency Committee].
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361:1935-1944.
- Prevention CfDca. Novel H1N1 flu: facts and figures. 2009 11 October; <http://www.cdc.gov/H1N1flu/surveillanceqa.htm>. [Novel H1N1 Confirmed and Probable Case Rate in the United States, By Age Group] [Accessed 11 October 2009].

*Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 32).*

## INFLUENZA IN CHILDREN - LESSONS OF 2009

LAIMUTĖ VAIDELIENĖ, DOVILĖ GRINKEVIČIŪTĖ  
DEPARTMENT OF CHILDREN DISEASES  
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

**Keywords:** pandemic flu, H1N1, children, epidemiology, clinical signs, treatment, prevention.

**Summary.** In 2009 global influenza H1N1 virus has spread, so far the damage was done less, as was expected. Pandemic started in developed countries, influenza was not so dangerous for older people, as 1918 – the latter already had immunity, antiviral drugs worked, and most of patients had not felt very severe symptoms. Influenza H1N1 was recorded in 214 countries of the world, 1 483 520 cases of influenza registered and 18 036 deaths of pandemic influenza cases were confirmed in the laboratory. 59 thousand Lithuanian adults and children had flu symptoms from October 2009 to March 2010. Laboratory confirmed 810 A (H1N1) influenza cases, 23 deaths were recorded. Children morbidity data are not announced yet. 545 children having clinical symptoms of influenza, were treated in Clinic of children diseases of Kaunas University of medicine and in the II Clinical hospital of Kaunas from 06.11.2009 to 22.12.2009. 16 children required supervision at intensive care unit, six children died due to suspected pandemic influenza or its complications, laboratory confirmed H1N1 virus in two of them. Clinical symptoms of influenza in Kaunas children were similar to the WHO declared pandemic flu symptoms. Fever was reported in 99.45 proc., cough – in 80.37 proc., runny nose – in 45.32 proc., headache – in 26.97 proc., sore throat – in 18.17 proc. of cases. Specific symptoms of pandemic H1N1 influenza – vomiting and diarrhea were registered as well (5.32 proc., and 8.81 proc. of children respectively). 18,7 proc. of children had signs of cytopenia: leukopenia – 11.7 proc., granulopenia – 9.1 proc., thrombopenia – 12.5 proc. of children. These children more often had bacterial infection (11.1 proc.) in comparison with children without cytopenia (1.9 proc.  $\chi^2 = 16.4$ ,  $p < 0.05$ ). The most frequent complication – pneumonia, was diagnosed in 134 (24.59 proc.) hospitalized children.

Severe flu complications, usually manifesting in respiratory system and causing respiratory failure, shock, and lethal option are possible. Therefore in February 2010 WHO updated recommendations for high-risk patients, who should get antiviral treatment as soon as possible. Inhaled zanamivir and oral oseltamivir were approved for the treatment of influenza and prevention in children. Antiviral medications, started within 48 hours from onset, reduces disease severity and duration. This year's experience showed, that antiviral therapy may be beneficial, even started later. 225 children (41.3 proc.), treated in both Kaunas hospitals received oseltamivir. When children with influenza are complicated by bacterial infection, antibacterial therapy is essential and can be vital. 249 (53,9 proc.) children at Kaunas hospitals were treated with antibiotics. Importance of vaccination to protect against seasonal and pandemic influenza, is undeniable. However, only 6 (1,1 proc.) children, hospitalized at KMU Children clinic and the II Kaunas hospital were vaccinated against seasonal flu. Experts say, that the possibility of the second pandemic influenza wave more likely. In this case, the vaccination question also remains relevant.